



## 4011-4. POSIBLE IMPLICACIÓN DE LOS MICRO-RNAS MIR-10B Y MIR-34C-5P EN LA APOPTOSIS DE LOS CARDIOMIOCITOS EN PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA

Idoia Gallego Garrido<sup>1</sup>, Javier Beaumont Ezcurra<sup>1</sup>, Begoña López Salazar<sup>1</sup>, Juan José Gómez Doblas<sup>2</sup>, Eduardo de Teresa Galván<sup>2</sup>, Javier Díez Martínez<sup>1</sup> y Arantxa González Miqueo<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Área de Ciencias Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona (Navarra) y <sup>2</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

### Resumen

**Introducción:** En el contexto de la estenosis aórtica (EA) se produce un aumento de la apoptosis de los cardiomiocitos que puede contribuir a las alteraciones cardiacas que se producen con la evolución de esta patología. El objetivo de este estudio es evaluar la implicación de los micro-RNAs en este proceso en pacientes con EA grave.

**Métodos:** Se incluyeron 28 pacientes con EA severa sometidos a cirugía de remplazo valvular, de los que se obtuvo una biopsia del septo interventricular. La apoptosis se evaluó mediante TUNEL y el cociente Bax/Bcl-2 y Bnip3/Bcl-2 cuantificado por western blot. El perfil de expresión de micro-RNAs se analizó mediante un array TaqMan de baja densidad (TLDA) en 10 pacientes y los micro-RNAs de interés se validaron en la población completa mediante RT-PCR en tiempo real. El efecto sobre la apoptosis de la represión de los micro-RNAs de interés usando oligonucleótidos anti-sentido, se evaluó en cardiomiocitos murinos HL-1 estimulados con estaurosporina y angiotensina II mediante TUNEL y anexina A5 marcada.

**Resultados:** Se identificaron dos subpoblaciones ( $p < 0,001$ ) de pacientes con EA en función del grado de apoptosis (% de cardiomiocitos apoptóticos): grupo 1 ( $< 0,08\%$ ;  $n = 16$ ) y grupo 2 ( $> 0,08\%$ ;  $n = 12$ ). El análisis del TLDA mostró 70 micro-RNAs significativamente alterados más de 4 veces, 64 reprimidos y 6 sobre-expresados, en el grupo 2. Se validaron los que presentaban un mayor cambio de expresión, confirmándose la represión de los micro-RNAs -10b, -34c-5p y -338-3p y la sobreexpresión del miR-198 ( $p < 0,05$  en todos los casos) en los pacientes con mayor grado de apoptosis (grupo 2). La represión tanto del miR-10b como del miR-34c-5p en cardiomiocitos HL-1 aumentó su susceptibilidad a la apoptosis en condiciones basales y en presencia de estaurosporina y angiotensina II ( $p < 0,05$  en todos los casos). La represión del miR-338-3p no tuvo efectos significativos.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que la estimulación de la apoptosis de los cardiomiocitos en pacientes con EA se acompaña de una alteración en el perfil de expresión de micro-RNAs, principalmente una represión de múltiples micro-RNAs. En concreto la represión del miR-10b y -34c-5p aumenta la susceptibilidad de los cardiomiocitos a la apoptosis tanto en condiciones basales como en presencia de estímulos pro-apoptóticos, sugiriendo su implicación en el aumento de la apoptosis de los cardiomiocitos observado.